

⑨日本国特許庁

⑩特許出願公開

公開特許公報

昭53-44591

⑪Int. Cl.²
C 07 H 19/20

識別記号

⑫日本分類
16 E 611.2

厅内整理番号
7252-44

⑬公開 昭和53年(1978)4月21日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全5頁)

⑭アデニン誘導体の製造法

⑮特 願 昭51-116878

⑯出 願 昭51(1976)9月29日

⑰発明者 池原森男

豊中市刀根山6-5 大阪大学

薬学部内

同 清水文治

東京都品川区広町1丁目2番58

号 三共株式会社中央研究所内

⑱発明者 金子正勝

東京都品川区広町1丁目2番58

号 三共株式会社中央研究所内

⑲出願人 三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目

1番地の6

⑳代理 人 弁理士 梶出庄治

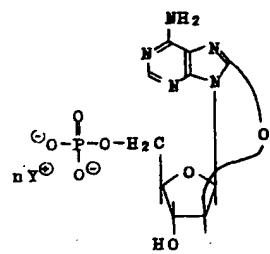
明細書

1 発明の名称

アデニン誘導体の製造法

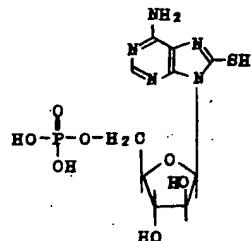
2 特許請求の範囲

(1) 式



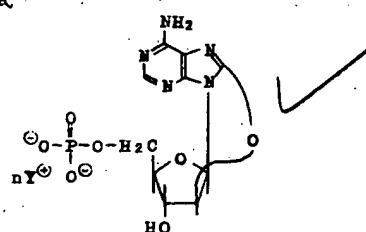
(式中、Y²はアンモニウム基を示し、nは1あるいは2を示す。)を有する8,2'-O-シグロアデノシン-5'-リン酸アンモニウム塩誘導体を硫酸水素で処理することを特徴とする

式



を有する8-メルカブト-9-(β-D-アラビノフランシル)アデニン-5'-リン酸およびその塩の製法。

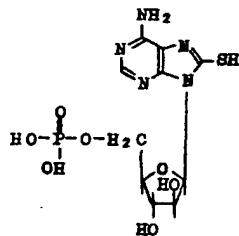
(2) 式



(式中、Y²はアンモニウム基を示し、nは1あるいは2を示す。)を有する8,2'-O-シグロアデノシン-5'-リン酸アンモニウム塩誘導

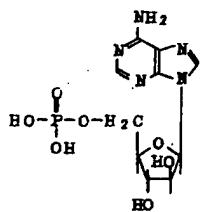
体を硫化水素で処理して得られる

式



を有する 8-メルカブト-9-(β -D-アラビノフランオシル)アデニン-5'-リン酸およびその塩を脱硫することを特徴とする

式



を有する 9-(β -D-アラビノフランオシル)アデニン-5'-リン酸およびその塩の製法。

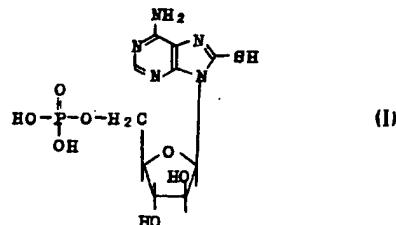
3. 発明の詳細な説明

前記一般式(I)並びに式(II)を有する化合物は相当するリン酸塩にすることができる。塩としてはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウムのようなアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩またはシクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ビリジンのような有機塩基の塩をあげることができる。

9-(β -D-アラビノフランオシル)アデニンは、DNA系のウイルスに対して優れた抗ウイルス作用を有することが知られているが、この化合物は各種の溶剤に対して難溶であるため、より溶解性の高い誘導体としてその5'-リン酸誘導体が注目されるようになり、その製造法に關しては後述する米国特許第3703507号およびエス.エス.コーベン(S.S.Cohen)の方法が知られている。

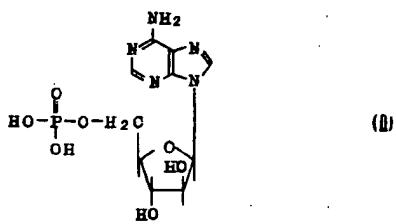
本発明の方法は、前記一般式(I)で表わされる新規な8-メルカブト-9-(β -D-アラビノフランオシル)アデニン-5'-リン酸を製造し、

本発明は式



を有する新規な8-メルカブト-9-(β -D-アラビノフランオシル)アデニン-5'-リン酸およびその塩の製法並びに

式



を有する9-(β -D-アラビノフランオシル)アデニン-5'-リン酸およびその塩の新規な製法に関する。

これより前記式(I)で表わされる9-(β -D-アラビノフランオシル)アデニン-5'-リン酸を製造する新規な方法を提供するものである。

従来、スクレオシド類、特に9-(β -D-アラビノフランオシル)アデニン誘導体の5'-リン酸化による5'-リン酸誘導体の製造法に關しては、例えばシアノエチルリン酸を用いる方法 [エス.エス.コーベン(S.S.Cohen)：プログレスインスクレイイックアシッドリサーチアンドモレキュラーバイオロジー(Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology), 5巻, 52頁, Academic Press (1966年)]によれば収率は25%以下であり、同時に他の環状モノリン酸エステル化合物が副成すると報告されており、またオキシ塩化リンを用いる方法については、糖部分カリボース型のものにおいては好結果を得ているが、糖部分の2', 3'-位がトランス配位であるアラビノースあるいはキシロース型においては実施された例が少なく、例えば米国特

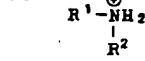
特許第 5705507 号 (1972 年) に記載されているけれども、目的物である 5'-リボン酸化合物の収率については明らかにされていない。

他方、エー・エム・マイアン等 (A.M.Mian et al.) [ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 17 卷, 259 頁 (1974 年)] は本願発明者等がさきに発明した 8,2'-O-シクロアデノシン誘導体の硫化水素による開環反応、次いで脱硫反応を経てアラビノフラノシルアデニンを製造する方法 (特許出願公告昭 47-7271 号) を適用してアラビノフラノシルアデニン-5',5'-二リボン酸誘導体を製造しているが、本発明者等は 8,2'-O-シクロアデノシン-5'-リボン酸を原料として使用してこのような方法を試みたが、5'-リボン酸エステル結合が切断されやすいので、目的の 5'-リボン酸化合物を得ることが困難であった。

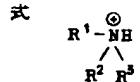
そこで本発明者等は、アラビノフラノシルアデニン-5'-リボン酸誘導体の製造法について統

ロアデノシン-5'-リボン酸アンモニウム塩誘導体を硫化水素で処理する開環反応に付することによつて得られ、また前記式(I)を有する化合物は、このようにして得られる前記一般式(I)を有する化合物を脱硫反応に付することによつて得られる。

上記式中、アンモニウム基 Y^\oplus は、好適には



あるいは

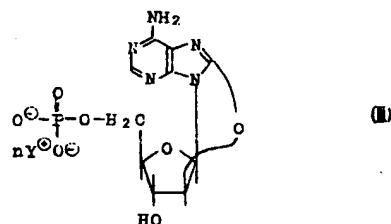


(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は同一または異なつて、例えばメチル、エチル、ローブロビル、イソブロビル、ローブチル、イソブチル、ローベンチル、ローヘキシル、ローヘブチル、ローオクチル、ローノニル、ローデシルのような炭素数 1 乃至 10 個を有する直鎖状若しくは分枝状のアルキル基；シクロヘキシル、シクロヘ

特許昭 53-14591(3)
意研究を重ねた結果、8,2'-O-シクロアデノシン-5'-リボン酸アンモニウム塩誘導体を用いて、硫化水素による開環反応により、新規な 8-メルカブト-9-(D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リボン酸を得ることに成功し、かくして得られた化合物より 9-(D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リボン酸が純品として得られることを見い出して、本発明の方法を完成した。

本発明の方法によれば、前記式(I)を有する化合物は

一般式



(式中、 Y^\oplus はアンモニウム基を示し、 n は 1 あるいは 2 を示す。) を有する 8,2'-O-シク

キシル、シクロヘプチルのような炭素数 5 乃至 7 個を有する環状アルキル基；1-ビロリジニル、ビペリジノ、モルホリノのような R^1 および R^2 が隣接する窒素原子と共に環状アミノ基を形成する基；フェニルのようなアリール基；ベンジル、フェネチルのようなアラルキル基を示す。) を表わす。

さらに、前記一般式(I)で表わされる好適化合物としては、置換基 Y^\oplus がジ-ローブロビルアンモニウム、ジイソプロビルアンモニウム、ジ-ローブチルアンモニウム、ジシクロヘキシルアンモニウム、ジベンチルアンモニウム、メチルベンジルアンモニウム、エチルベンジルアンモニウム、トリ-ローブロビルアンモニウム、トリ-ローブチルアンモニウム、トリ-ローオクチルアンモニウム、ジメチルベンジルアンモニウム、ジエチルベンジルアンモニウム、トリベンジルアンモニウムの二級あるいは三級アミンのアンモニウム基である。硫化水素で処理する開環反応において使用する溶剤に溶解

しやすい化合物があげられる。

本発明の方法を実施するに当つて、前記一般式(I)を有する >-O-シクロアテノシン-5'-リン酸アンモニウム塩誘導体を開環する反応は適当な溶剤の存在下で一般式(I)を有する化合物を硫化水素と接触させることによつて行なわれる。使用される溶剤としては、本反応に與与しなければ特に限定はないが、原料化合物に対する溶解度が大きく且つ硫化水素の反応性を高めるような溶剤が好ましく、そのような溶剤としては仰ればビリジン、ピコリン、キノリンのような異頂環塩基類、メタノール、エタノールのようなアルコール類などをあげることができる。反応温度は特に限定はないが、反応は加熱によつて促進されるので、約 50 ℃乃至 150 ℃位の温度で行なうのが好適である。通常は反応混合物を耐圧容器に入れ密封して加熱反応させる。反応に要する時間は主に反応に使用される溶剤の種類、反応温度などによつて異なり 5 時間乃至 20 時間であるが、例えはビリジンを溶

剤とし約 100 ℃位の温度で反応を行なう場合には、約 16 時間で完結する。

反応終了後、前記式(I)を有する目的化合物は常法に従つて反応混合物から採取される。例えは反応終了後、反応混合物に窒素のような不活性ガスを通じて硫化水素を完全に除き、減圧下で溶剤を留去することによつて得ることができる。このものは必要ならば常法、例えは再結晶法、イオン交換クロマトグラフ法などを用いて更に精製することができる。

次いで、このようにして得られた前記式(I)を有する化合物を脱硫する反応は適当な溶剤の存在下で脱硫試薬と接触させることによつて行なわれる。使用される脱硫試薬としては、通常メルカプト基を水素原子に変換するものであれば特に限定はなく、例えはラネーニツケル、ラネーコバルトなどの金属、過酸化水素水、ヨードヨードカリ試薬等を好適な脱硫試薬としてあげることができる。使用される溶剤としては、本反応に與与しないものであれば特に限定はな

いが、通常は水あるいはメタノール、エタノールのようなアルコール類と水との混合溶剤などが好適である。反応温度は特に限定はないが、ラネーニツケルなどの金属を用いる場合には反応は加熱によつて促進されるので、通常は反応混合物の過熱温度で行なわれ、過酸化水素水あるいはヨードヨードカリ試薬を用いる場合には通常、室温付近で行なわれる。反応に要する時間は主に反応に使用される試薬、溶剤などの種類および反応温度によつて異なるが、通常 50 分間乃至 15 時間程度である。

反応終了後、前記式(I)を有する目的化合物は常法に従つて反応混合物から採取される。例えは反応終了後、反応混合物より必要ならば不溶物を別別した後、溶剤を留去することによつて得ることができる。このものは必要ならば常法、例えは再結晶法、イオン交換クロマトグラフ法などを用いて更に精製することができる。

次に実施例をあげて本発明の方法を更に具体的に説明する。

実施例 1

8-メルカブト-9-(β-D-アラビノフランノシル)アデニン-5'-リン酸

8,2'-O-シクロアテノシン-5'-リン酸 345 mg (1.0 mmole) を水 5.0 mL 中に加え、これにトリ-ローブチルアミン 203 mg (1.1 mmole) を加えて溶解した後、凍結乾燥すると、無色粉末として 8,2'-O-シクロアテノシン-5'-リン酸モノ-トリ-ローブチルアンモニウム塩が得られる。

得られたアンモニウム塩の無色粉末 100 mg (0.189 mmole) をビリジン 1.0 mL に溶かし、熱剤で冷却し乾燥硫化水素ガスを通じて飽和する。この溶液をステールボンベに移し密封して 100 ℃で 16 時間加熱する。反応終了後、反応混合物を冷却し、ステールボンベをあけて徐々に硫化水素を放出し、さらに窒素ガスを通じて過剰の硫化水素を完全に除去した後、減圧下にビリジンを留去し、残留物を水に溶かし不溶物を留去すると、目的化合物のモノ-トリ-ロ-

ブチルアンモニウム塩の水溶液が得られる。

その紫外部吸収スペクトルは、

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O(中性)}}$; 295 nm, 505 nm (Shoulder)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}^+}$; 507 nm

$\lambda_{\text{max}}^{\text{OH}^-}$; 295 nm

を示す。

こゝに得られた目的化合物の水溶液はそのまま次の脱硫反応に用いることができるが、DE AE - セルロースカラム（重炭酸塩型）を用いて、トリエチルアンモニウム ピカーゴネエート緩衝液 (pH 7.5) の 0.0025 M ~ 0.25 M 溶液を展開基質として直線濃度勾配 (linear gradient) イオン交換法により精製後凍結乾燥し、白色粉末として目的化合物のモノ-トリエチルアンモニウム塩が得られる。

紫外部吸収スペクトル：

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O(中性)}}$; 296 nm, 505 nm

$\lambda_{\text{max}}^{\text{0.1N-HCl}}$; 507 nm

$\lambda_{\text{max}}^{\text{0.1N-NaOH}}$; 295 nm

ペーパークロマトグラフィー：

特開昭53-44591(5)

エタノール : 1 M 酢酸アンモニウム (5:5);

R_f 値, 0.49.

n - ブタノール : 酢酸 : 水 (5:2:3);

R_f 値, 0.57.

実施例 2

9 - (β - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5 - リン酸

実施例 1 で得られた 8 - メルカブト - 9 - (β - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5 - リン酸モノ-トリエチルアンモニウム塩約 9.5 g を含む水溶液を精製することなく、ラネニツケル (W-2) 0.6 ml を加え攪拌下に 2.5 時間加熱還流する。反応終了後、反応混合物より不溶物を滤去し、得られた水溶液を Dowex 1 × 2 (ギ酸型) 樹脂 (Dow Chemical Co. 商標名) を用いて、水 (0.5 l) - 0.2 N ギ酸 (0.5 l) の直線濃度勾配法 (linear gradient) で分離精製して目的化合物を含む分画を集め凍結乾燥した後、少量の水に溶かして放置し析出した結晶を滤取し乾燥すると、融点 208 ~ 213

C (分解) を有する白色結晶の目的化合物 3-1

が得られる。

元素分析値 : C₁₀H₁₄O₇N₅P₂H₂O として

計算値 C, 52.88 ; H, 4.41 ; N, 19.17 ;

P, 8.48

実測値 C, 53.11 ; H, 4.41 ; N, 19.20 ;

P, 8.52

紫外部吸収スペクトル：

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O(中性)}}$; 258.5 nm (ε 15200)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{0.1N-HCl}}$; 257 nm (ε 15400)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{0.1N-NaOH}}$; 259 nm (ε 15800)

核磁気共鳴スペクトル : δ ppm, D₂O

(2 当量の重炭酸ナトリウムを加え、溶解して測定)

8.55 (1 H, 一重線)

8.08 (1 H, 一重線)

6.56 (1 H, 二重線, J = 4.8 CPS)

特許出願人 三共株式会社

代理 人 井瑞士 横出庄治